

SEMINAR

Gendermedizin

Mann oder Frau: Ist das bei Diabetes relevant?

J. Harreiter, A. Kautzky-Willer

Es kristallisiert sich immer mehr heraus, dass es sich lohnt, beim Management von Diabetes mellitus geschlechtsspezifische Aspekte zu berücksichtigen. Dies gilt sowohl für Diagnostik und Therapie als auch in der Prävention und beim Umgang mit Komplikationen.

— Internationale Diabetesleitlinien empfehlen, klinisch relevante Aspekte beim Diabetesmanagement zu berücksichtigen (**Abb. 1**). Das Geschlecht hat in dieser individualisierten Herangehensweise jedoch wenig Bedeutung. In kürzlich publizierten wissenschaftlichen Publikationen wird aber immer deutlicher, dass es relevante geschlechtsspezifische Aspekte gibt [1, 2, 3, 4]. Deshalb sollte sowohl das biologische („Sex“) als auch das soziale Geschlecht („Gender“) miteinbezogen werden (**Abb. 1**).

Der „kleine“ Unterschied

Sowohl Frauen als auch Männer sind von Diabetes und prädisponierenden Faktoren wie Übergewicht und Adipositas betroffen [1]. Die Geschlechtsunterschiede können biologisch (genetisch, hormonell) oder kulturell und psychosozial (Einflüsse der Gesellschaft und Erziehung) bedingt sein. Auch epigenetische Einflüsse spielen eine Rolle [2].

Vor allem die Zahl der Typ-2-Diabetes-mellitus (T2DM)-Fälle ist eklatant steigend mit ca. 415 Millionen Erkrankten weltweit 2015 und einer prognostizierten Zahl von fast 650 Millionen Erkrankten im Jahr 2040 [5]. Eine Zunahme der Prävalenz mit steigendem Alter ist bei beiden Geschlechtern zu beobachten. Mehr Männer erkranken bereits in

jüngeren Jahren und bei niedrigerem Body-Mass-Index (BMI) als Frauen [2]. Nach der Menopause sind zunehmend mehr Frauen von Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen betroffen.

Höhere Mortalität bei Frauen

Eine höhere Mortalität wird bei Frauen vor allem durch vaskuläre Erkrankungen vermutet. Damit verbunden geht ein größerer Verlust gesunder Lebensjahre als bei Männern einher.

Im Mikrozensus 2013 gaben 44,4% der Männer an, übergewichtig zu sein, und 17,1% adipös. Bei Frauen waren 29,1% übergewichtig und 14,3% adipös [6]. Nach dem 45. Lebensjahr sind mehr Frauen übergewichtig oder adipös, wohingegen mehr Männer bereits in jüngeren Jahren übergewichtig sind.



Dr. med. Jürgen Harreiter
Gender Medicine Unit,
Abtlg. für Endokrinologie
und Stoffwechselmedizin,
Universitätsklinik für Innere
Medizin III, Medizinische
Universität Wien



FACHKOMMISSION
DIABETES IN BAYERN E.V.

Diabetologie für den Hausarzt

Regelmäßiger Sonderteil der MMW-Fortschr. Med., herausgegeben von der Fachkommission Diabetes in Bayern – Landesverband der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, Dr. med. Arthur Grünerbel (1. Vorsitzender), München

Redaktion: PD Dr. M. Hummel, Rosenheim (Koordination); Prof. Dr. L. Schaaf, München (wissenschaftliche Leitung)

In der Studie zur Gesundheit deutscher Erwachsener (DEGS1) wird bei etwas mehr Frauen (7,4%) als bei Männern (7,0%) Diabetes mellitus diagnostiziert [8]. Auch hier ist eine deutliche Zunahme mit dem Alter bei beiden Geschlechtern zu erkennen (**Abb. 2**). Vor allem in jungen Jahren weisen Frauen öfter Glukosetoleranzstörungen auf, auch durch das Auftreten von Schwangerschaftsdiabetes.

Welchen Einfluss hat der Sozialstatus?

Der Sozialstatus ist eine wesentliche Determinante bei der Diabetesentwicklung: Niedriger Sozialstatus ist mit einem höheren Diabetesrisiko verbunden. Interessanterweise zeigen Männer mit hohem Sozialstatus ein deutlich höheres Risiko für Diabetes verglichen zu Frauen mit hohem Sozialstatus (**Abb. 2**).



© skynesher / Getty Images / iStock

Abb. 1 **Personenzentriertes individualisiertes Diabetesmanagement**

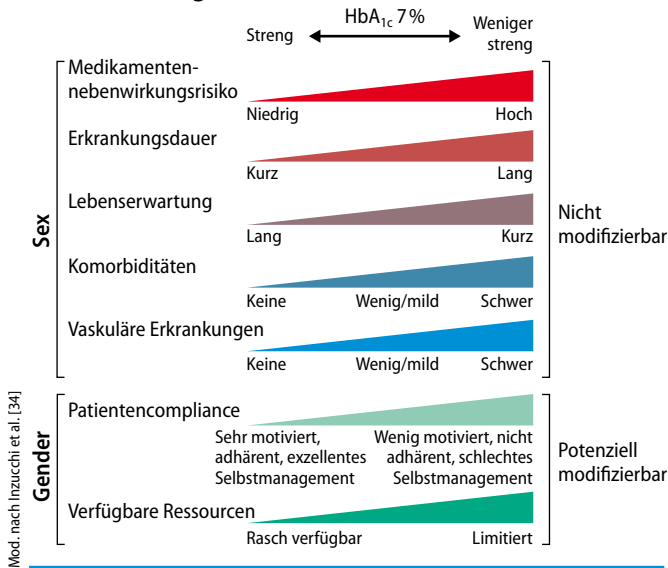
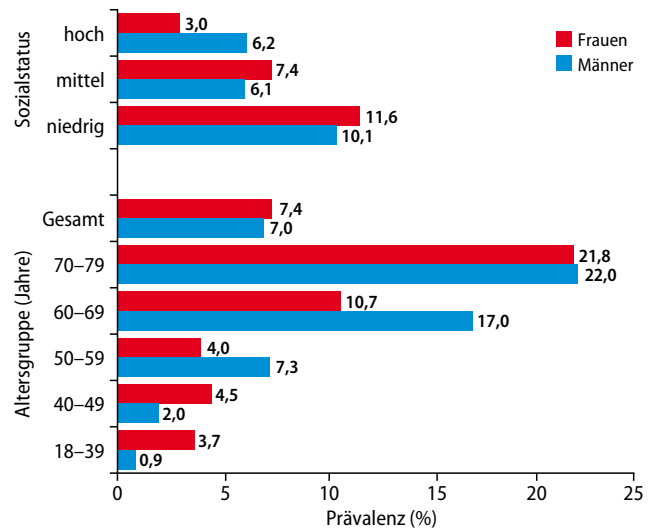


Abb. 2 **Diabetesprävalenz in Deutschland nach Geschlecht, Altersgruppe und Sozialstatus, 2008–2011**



Diagnose und Screening

Für beide Geschlechter gelten dieselben Kriterien zur Diagnose eines Diabetes mellitus (Nüchternblutglukose ≥ 126 mg/dl, Zufallsblutglukose oder 2 h postprandiale Glukosewerte nach oGTT ≥ 200 mg/dl, HbA_{1c} $\geq 6,5\%$) oder Prädiabetes (nüchtern 100–125 mg/dl, 2 h postprandial nach oGTT 140–199 mg/dl, HbA_{1c} 5,7–6,4%). Auch Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m²) oder Übergewicht (BMI ≥ 25 kg/m²) wird mit dem gleichen BMI klassifiziert.

Für das metabolische Syndrom (Met-Sy) gibt es verschiedene Diagnosekriterien (WHO, IDF, NCEP-ATPIII). In einer geschlechtsspezifischen Auswertung der DECODE-Studie (IDF-Kriterien verwendet) wurden vergleichbare Met-Sy-Raten für Männer und Frauen festge-

stellt [10]. Beim Einsatz der beiden anderen Kriterien waren jeweils mehr Männer betroffen. Das metabolische Syndrom wiederum wird mit geschlechtsspezifischen Grenzwerten für HDL-Cholesterin und Bauchumfang bzw. Waist-to-Hip-Ratio festgestellt. Bei einem Bauchumfang von über 102 cm (Männer) bzw. mehr als 88 cm (Frauen) konnte unabhängig vom BMI eine Zunahme der Mortalität um 30% beobachtet werden [11].

In einer populationsbezogenen Studie aus Schottland (fast 100.000 Männer und Frauen) wurde Diabetes bei Männern im selben Lebensalter bei jeweils niedrigeren BMI diagnostiziert [12]. Die BMI-Differenz ist besonders in jungen Jahren ausgeprägt [13].

Bei der Diagnose des Diabetes bzw. Prädiabetes sind geschlechtsspezifische Unterschiede beschrieben. Frauen haben häufiger eine gestörte Glukosetoleranz und Männer leiden häufiger an erhöhter Nüchternblutglukose [10]. Geringere Körpergröße und fettfreie Masse sowie eine verlängerte Glukoseabsorption bei Frauen könnten Erklärungen dafür sein [13].

Wirksame Präventionsmaßnahmen

Zahlreiche Studien haben die Effektivität von Lebensstilmaßnahmen und/oder medikamentöser Therapie gezeigt, dabei aber kaum das Geschlecht berücksichtigt. Auch viele Diabetespräventionsstudien geben wenig Auskunft über potenzielle geschlechtsspezifische Unterschiede. Bei Männern und Frauen mit Prädiabetes wurde in einer Metaanalyse die gleiche Effektivität von Lebensstilmaßnahmen in der Diabetesrisiko- (um etwa 40%) und Gewichtsreduktion bis drei Jahre nach Intervention festgestellt [14]. Männer und Frauen mit hohem Diabetesrisiko sollten den Lebensstil ändern und auf Gesundheitsförderungsprogramme aufmerksam gemacht werden.

Wesentliche geschlechtsspezifische Zusammenhänge zwischen glukosesenkenden Medikamenten und T2DM-Reduktion wurden nicht berichtet [14].

Sex und Gender

Im deutschen Sprachgebrauch gibt es keine Differenzierung zwischen Sex und Gender. Sex beschreibt biologische Unterschiede zwischen Männern und Frauen, die durch Gene und Hormone verursacht werden. Gender umfasst kulturelle und soziale Unterschiede, unterschiedliche Verhaltensweisen, Umweltfaktoren-Exposition, Unterschiede in der Ernährung, beim Lebensstil, Stress oder in der Einstellung zur Prävention.

Die Individualisierung des Diabetesmanagements basiert auf modifizierbaren und nicht modifizierbaren Faktoren (Abb. 1). Diese sollten individuell erhoben werden. Daraus ergibt sich ein intensiviertes oder weniger intensiviertes Therapieziel (Basis-HbA_{1c} 7%). Es sollten auch geschlechtsspezifische Überlegungen mit einbezogen werden.

Tab. 1 **Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pharmakotherapie des T2DM**

Substanz	Nebenwirkungen		Bemerkungen
	Männer	Frauen	
Metformin	↓	↓	Assoziiert mit niedrigerem Risiko für Brust- und Kolorektalkrebs bei Frauen sowie hepatozellulärem Krebs bei Männern [35, 36].
Glitazone (Thiazolidindione)	=	↓/↑	Geringeres Malignitätsrisiko bei Frauen mit T2DM. Erhöhung des Knochenfrakturrisikos bei postmenopausalen Frauen. Frauen mit Rosiglitazonmonotherapie hatten höhere Mortalität als Männer [37, 38, 39].
DPP4 (Dipeptidylpeptidase 4)-Inhibitoren	=	=	Häufiger bei Männern, älteren Patienten oder jenen mit höheren Komorbiditätsraten verschrieben [40].
GLP1 (Glucagon-like Peptid 1)-Analoge	=	↓/↑	Häufiger jüngeren adipösen Frauen verschrieben. Exenatid: Häufiger gastrointestinale Beschwerden bei Frauen, dafür höhere Tendenz für Gewichtsverlust und Reduktion von Nüchternblutglukose und Blutdruckwerten [41, 42].
SGLT2 (Sodium-glucose co-transporter 2)-Inhibitoren	↑	↑ ↑	Höheres Risiko für Harnwegsinfekt, Vulvovaginitis und Balanitis und assoziierten genitalen Infekten, mit größerer Inzidenz bei Frauen [43].
Insulin	↑	↑ ↑	Frauen: höheres Hypoglykämierisiko unter Insulin, vermutlich höhere Dosen in Relation zum Körpergewicht. Glykämische Zielwerte werden weniger häufig von Frauen erreicht [44].

= keine geschlechtsspezifischen Nebenwirkungen, ↓ geringere, ↑ höhere, ↑ ↑ stark erhöhte Nebenwirkungen/negative Effekte

Risikogruppe Männer

Eine schnellere Diabetesprogression bei Männern mit seit einer Dekade bekannter erektiler Dysfunktion (ED) wurde berichtet. Daher könnte eine ED ein früher Indikator für eine undetektierte Glukosestoffwechselstörung sein [16]. Ein Zeitfenster von etwa fünf Jahren nach Entstehen einer ED bis zum Auftreten symptomatischer kardiovaskulärer Ereignisse wird diskutiert [17].

In einer randomisiert kontrollierten Studie wurde ein erfolgreiches Gewichtsreduktionsprogramm an fußballbegeisterten Männern mit fast 5 kg höherem Gewichtsverlust, niedrigeren Blutdruckwerten, besseren Lebensstilgewohnheiten und einer verbesserten Lebensqualität in der Interventionsgruppe getestet [18]. Eine möglichst frühe Intervention scheint erforderlich: Bei 18-jährigen schwedischen Rekruten wurde ein Zusammenhang von niedriger aerober Leistungsfähigkeit und geringerer Muskelkraft mit einem dreifach erhöhtem Risiko einer Diabetesmanifestation im Erwachsenenalter berichtet [19].

Risikogruppe Frauen

Bei Frauen sollten reproduktive Faktoren wie frühe Menarche, irreguläre Zyklen, hohe Androgenspiegel und poly-

zystisches Ovarsyndrom (PCOS) oder Gestationsdiabetes (GDM) in vorhergehender Schwangerschaft beim Diabetesrisiko unbedingt beachtet werden [2]. Ein 7,5-fach erhöhtes T2DM- und ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko ist für Frauen mit GDM bekannt [20, 21]. Daher sollte diese Hochrisikogruppe frühzeitige Interventionen beginnen.

Zahlreiche große randomisiert kontrollierte Studien (LIMIT, UPBEAT, DALI, EMPOWaR) versuchten bereits in der frühen Schwangerschaft bei adipösen Frauen mit Lebensstilintervention oder Metformin das Risiko für Schwangerschaftskomplikationen wie „Large for gestational age“ (LGA) und GDM zu reduzieren [22, 23, 24, 25, 26]. Die Studienziele konnten jedoch in keiner der aktuellen Studien erreicht werden. Daten hierzu sind kontrovers, da kleinere Studien zuvor eine Reduktion des GDM oder der Nüchternblutglukose und Gewichtszunahme zeigen konnten [27, 28]. Aufgrund dieser Daten scheint eine Initiierung von Lebensstilmaßnahmen in der frühen Schwangerschaft zu spät.

Dies wird von einer Metaanalyse gestützt, die zeigte, dass ein viel größerer Benefit zu erwarten ist, wenn Lebensstilmaßnahmen bereits vor einer Schwangerschaft begonnen werden [29]. Eine

Subanalyse der Diabetes Prevention Study ergab, dass bei GDM-Anamnese eine Risikoreduktion um 35% mit Lebensstilmaßnahmen und 40% mit Metformin zehn Jahre nach Intervention erreicht werden konnte [30]. Frauen mit GDM hatten ein 48% höheres Risiko für einen T2DM im Vergleich zu Schwangeren mit normaler Glukosetoleranz. ▶

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

1. Das Geschlecht hat wesentlichen Einfluss auf das Management von Diabetes mellitus.
2. Lebensstilmaßnahmen bei Adipositas und Prädiabetes sind bei Frauen und bei Männern effektiv. Eine Gewichtsreduktion um mindestens 5% sollte erreicht werden. Dies gilt auch für Risikogruppen wie Frauen nach GDM oder adipöse Frauen mit Kinderwunsch oder Männer mit erektiler Dysfunktion.
3. Aktuelle Leitlinien empfehlen eine individualisierte Therapie. Derzeit wird das Geschlecht noch nicht berücksichtigt. Dies könnte jedoch zu einer deutlich besseren Betreuung und zur Reduktion der wachsenden Diabeteszahlen und -kosten führen.

Tab. 2 **Geschlechtsspezifische Unterschiede bei diabetesassoziierten Komplikationen und Komorbiditäten**

Parameter	Männer	Frauen	Anmerkungen
Komorbiditäten	+	++	Im Allgemeinen höhere Belastung für Frauen [45, 46].
Körperliche Einschränkung	+	++	Mehr körperliche Limitationen bei Frauen als bei Männern (60% vs. 54%) [45, 47].
Kognitive Limitationen / geriatrische Aspekte	+	++	Mehr kognitive Limitationen bei Frauen als bei Männern (19–34% vs. 7–21%). Höheres Risiko für kognitive Beeinträchtigung, Depression und Stürze bei Frauen [45, 48].
Depression	+	++	Höhere Prävalenz bei Frauen mit Diabetes als bei Männern (10–33% vs. 8–14%). Stärkerer Zusammenhang zwischen Diabetes und Depression bei Männern [45, 47–53].
Angst	+	++	Höhere Angstprävalenz bei Frauen mit Diabetes als bei Männern (20% vs. 11%) [50, 51].
Schwangerschaftskomplikationen (Frauen mit GDM oder T2DM)	k. A.	+	Erhöhtes Risiko einer primären Sectio, Präeklampsie, vorzeitiger Entbindung, Totgeburt und perinataler Mortalität. Diabetische Embryopathie (Abortus, kongenitale Anomalien), Diabetische Fetopathie (Makrosomie, Geburtsgewicht und Körperfettgehalt > 90. Perzentile, fetale Hyperinsulinämie) [54, 55].
Sexuelle Dysfunktion	+	+	25–50% milde bis schwere erektile Dysfunktion (ED), 50% weibliche sexuelle Dysfunktionen. ED könnte Hinweis auf zukünftige kardiovaskuläre Erkrankungen sein [56–60].
Nephropathie	+(+)	+(+)	Schnellere Progression einer diabetischen Nephropathie bei Männern. Mehr Männer erhalten Dialyse und Nierentransplantation. Höheres Risiko einer Proteinurie und Nieren-erkrankung bei Frauen als bei Männern mit T2DM [61, 62, 63].
Amputation der unteren Extremität	++	+	Männer: höheres Risiko für Fußulzerationen, peripher vaskuläre Komplikationen und Neuropathie, bei diabetischem Fuß höhere Mortalität. Frauen: höhere Mortalität bei Amputationen [64, 65].
Koronare Herzkrankheit (KHK)	+	++	Frauen mit Diabetes haben ein um 40% höheres Risiko für KHK im Vergleich zu Männern. Für beide Geschlechter gilt höheres Risiko für letale und nicht letale Events [66, 67].
Schlaganfall	+	++	Frauen mit Diabetes haben 27% höheres relatives Risiko für Schlaganfall im Vergleich zu Männern. Beide Geschlechter haben höheres Risiko für letale und nicht letale Events [68].

+ erhöhtes Risiko, ++ stark erhöhtes Risiko

Therapie und multifaktorielles Risikomanagement

Coping-Strategien bei der Bewältigung von Diabetes sind geschlechtsspezifisch und werden durch psychosoziale Faktoren beeinflusst. Männer kümmern sich weniger um ihre Erkrankung und haben weniger Informationen zu dieser. Vergleichbare Effekte der glukosesenkenden Wirkung von oralen Antidiabetika sind bekannt. Frauen erreichen unter Insulin weniger häufig die HbA_{1c}-Ziele trotz höherem Risiko für Hypoglykämien [31]. Im Nebenwirkungsprofil einiger Medikamente gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede (Tab. 1).

Die Therapieziele für eine optimale Blutzucker-, Blutdruck- oder Lipideinstellung werden von diabetischen Frauen weniger häufig erreicht als von Männern [3, 32]. Ursachen sind: geschlechtsspezifische Unterschiede in der Therapieadhärenz und bei den Krankheits-symptomen, Komorbiditätsraten, Kom-

munikation mit dem Arzt, mehr pharmakotherapeutische Nebenwirkungen und Einschätzung der Erkrankung durch das medizinische Personal [1].

Besonders Frauen mit hohem Risiko und KHK erhalten weniger häufig eine entsprechend hoch dosierte lipidsenkende Therapie als Männer [1]. Frauen erhalten bei Hypertonie häufig geringere Dosen von Betablockern als nötig. Eine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität könnte durch ACE-Hemmer bei Frauen weniger ausgeprägt sein als bei Männern, dafür dürfte eine Nephropathie bei Frauen verzögerter auftreten.

Frauen sind anfälliger für Arrhythmien durch QT-Intervall-verlängernde Substanzen [1]. Sie erhalten auch seltener ASS als Männer. Eine geringere antithrombotische Wirkung bei höherem Blutungsrisiko wurde berichtet [33]. Bei Frauen bewirkt ASS keine Risikoreduktion für Myokardinfarkt in der Primärprävention, jedoch für ischämische Insulte [33].

Komplikationen

Relevante geschlechtsspezifische Unterschiede für diabetesassoziierte makro- und mikrovaskuläre Komplikationen sowie Komorbiditäten werden in Tab. 2 aufgezeigt.

→ **Literatur:** springermedizin.de/mmw

→ **Title and Keywords:** Sex and gender differences in diabetes management
Sex / gender / diabetes / metabolic disease / cardiovascular disease

→ **Für die Verfasser:**
Prof. Dr. med. Alexandra Kautzky-Willer
Universitätsklinik für Innere Medizin III
Medizinische Universität Wien
Währingergürtel 18–20, A-1090 Wien
E-Mail: Alexandra.kautzky.willer@meduniwien.ac.at

→ **Koautor:** **Dr. med. Jürgen Harreiter MSc**
Gender Medicine Unit, Abtlg. für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Med. Universität Wien

Hier steht eine Anzeige.



Hier steht eine Anzeige.



Hier steht eine Anzeige.



Literatur

- Kautzky-Willer, A., et al., [Sex- and gender-aspects in regard to clinical practice recommendations for pre-diabetes and diabetes]. *Wien Klin Wochenschr*, 2016. 128 Suppl 2: p. S151-8.
- Kautzky-Willer, A., J. Harreiter, and G. Pacini, Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocr Rev*, 2016. 37(3): p. 278-316.
- Kautzky-Willer, A., et al., Sex-specific differences in metabolic control, cardiovascular risk, and interventions in patients with type 2 diabetes mellitus. *Gend Med*, 2010. 7(6): p. 571-83.
- Kautzky-Willer, A., et al., Sex-specific-differences in cardiometabolic risk in type 1 diabetes: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol*, 2013. 12: p. 78.
- International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas 7th Edition*. 2015. 08.02.2017; Available from: <http://www.diabetesatlas.org/>.
- DESTATIS - Statistisches Bundesamt. *Gesellschaft und Staat*. 2017. 12.02.2017; Available from: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/StaatGesellschaft.html>.
- Ng, M., et al., Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 2014. 384(9945): p. 766-81.
- Robert Koch Institut. *RKI- Faktenblatt zu DEGS1: Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (2008– 2011)*. 2017. 12.02.2017; Available from: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsF/degs1/Diabetes_mellitus.pdf;jsessionid=22C578E5DEE4B8BD513DBD334E8D8FEC.2_cid372?__blob=publicationFile.
- Kautzky-Willer, A., et al., Women show a closer association between educational level and hypertension or diabetes mellitus than males: a secondary analysis from the Austrian HIS. *BMC Public Health*, 2012. 12: p. 392.
- DECODE Study Group. Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care*, 2003. 26(1): p. 61-9.
- Pischon, T., et al., General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med*, 2008. 359(20): p. 2105-20.
- Logue, J., et al., Do men develop type 2 diabetes at lower body mass indices than women? *Diabetologia*, 2011. 54(12): p. 3003-6.
- Anderwald, C., et al., Mechanism and effects of glucose absorption during an oral glucose tolerance test among females and males. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011. 96(2): p. 515-24.
- Glechner, A., et al., Sex-specific differences in diabetes prevention: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*, 2015. 58(2): p. 242-54.
- Li, G., et al., Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014. 2(6): p. 474-80.
- Feldman, H.A., et al., Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol*, 1994. 151(1): p. 54-61.
- Hackett, G., et al., Coronary Heart Disease, Diabetes, and Sexuality in Men. *J Sex Med*, 2016. 13(6): p. 887-904.
- Hunt, K., et al., A gender-sensitised weight loss and healthy living programme for overweight and obese men delivered by Scottish Premier League football clubs (FFIT): a pragmatic randomised controlled trial. *Lancet*, 2014. 383(9924): p. 1211-21.
- Crump, C., et al., Physical Fitness Among Swedish Military Conscripts and Long-Term Risk for Type 2 Diabetes Mellitus: A Cohort Study. *Ann Intern Med*, 2016. 164(9): p. 577-84.
- Bellamy, L., et al., Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2009. 373(9677): p. 1773-9.
- Harreiter, J., G. Dobjak, and A. Kautzky-Willer, Gestational diabetes mellitus and cardiovascular risk after pregnancy. *Womens Health (Lond Engl)*, 2014. 10(1): p. 91-108.
- Syngelaki, A., et al., Metformin versus Placebo in Obese Pregnant Women without Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*, 2016. 374(5): p. 434-43.
- Dodd, J.M., et al., Antenatal lifestyle advice for women who are overweight or obese: LLMIT randomised trial. *BMJ*, 2014. 348: p. g1285.
- Poston, L., et al., Effect of a behavioural intervention in obese pregnant women (the UPBEAT study): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015. 3(10): p. 767-77.
- Simmons, D., et al., Effect of physical activity and/or healthy eating on GDM risk: The DALI Lifestyle Study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016: p. jc20163455.
- Chiswick, C., et al., Effect of metformin on maternal and fetal outcomes in obese pregnant women (EMPOWaR): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015. 3(10): p. 778-86.
- Simmons, D., et al., Results From a European Multicenter Randomized Trial of Physical Activity and/or Healthy Eating to Reduce the Risk of Gestational Diabetes Mellitus: The DALI Lifestyle Pilot. *Diabetes Care*, 2015. 38(9): p. 1650-6.
- Koivusalo, S.B., et al., Gestational Diabetes Mellitus Can Be Prevented by Lifestyle Intervention: The Finnish Gestational Diabetes Prevention Study (RADIEL): A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*, 2015 [Epub ahead of print].
- Tobias, D.K., et al., Physical activity before and during pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Care*, 2011. 34(1): p. 223-9.
- Aroda, V.R., et al., The effect of lifestyle intervention and metformin on preventing or delaying diabetes among women with and without gestational diabetes: the Diabetes Prevention Program outcomes study 10-year follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015. 100(4): p. 1646-53.
- Kautzky-Willer, A., et al., Gender-based differences in glycaemic control and hypoglycaemia prevalence in patients with type 2 diabetes: results from patient-level pooled data of six randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*, 2015. 17(6): p. 533-40.
- Kautzky-Willer, A. and A. Handisurya, Metabolic diseases and associated complications: sex and gender matter! *Eur J Clin Invest*, 2009. 39(8): p. 631-48.
- Ridker, P.M., et al., A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*, 2005. 352(13): p. 1293-304.
- Inzucchi, S.E., et al., Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 2015. 38(1): p. 140-9.
- Martin-Castillo, B., et al., Metformin and cancer: doses, mechanisms and the dandelion and horsetail phenomena. *Cell Cycle*, 2010. 9(6): p. 1057-64.
- Lee, M.S., et al., Type 2 diabetes increases and metformin reduces total, colorectal, liver and pancreatic cancer incidences in Taiwanese: a representative population prospective cohort study of 800,000 individuals. *BMC Cancer*, 2011. 11: p. 20.
- Sun, G.E., et al., Gender-specific effects of oral hypoglycaemic agents on cancer risk in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*, 2014. 16(3): p. 276-83.
- Habib, Z.A., et al., Thiazolidinedione use and the longitudinal risk of fractures in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010. 95(2): p. 592-600.
- Wheeler, S., et al., Mortality among veterans with type 2 diabetes initiating metformin, sulfonyleurea or rosiglitazone monotherapy. *Diabetologia*, 2013. 56(9): p. 1934-43.
- Zhang, Q., et al., Differences in baseline characteristics between patients prescribed sitagliptin versus exenatide based on a US electronic medical record database. *Adv Ther*, 2010. 27(4): p. 223-32.
- Hirsch, I.B., et al., Patient factors associated with glucagonlike peptide 1 receptor agonist use with and without insulin. *Endocr Pract*, 2011. 17(5): p. 707-16.
- Pencek, R., et al., Exenatide once weekly for the treatment of type 2 diabetes: effectiveness and tolerability in patient subpopulations. *Int J Clin Pract*, 2012. 66(11): p. 1021-32.
- Johnsson, K.M., et al., Vulvovaginitis and balanitis in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *J Diabetes Complications*, 2013. 27(5): p. 479-84.

44. McGill, J.B., et al., Effect of gender on treatment outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*, 2013. 102(3): p. 167-74.
45. McCollum, M., et al., Gender differences in diabetes mellitus and effects on self-care activity. *Gend Med*, 2005. 2(4): p. 246-54.
46. Klimek, P., et al., Quantification of diabetes comorbidity risks across life using nation-wide big claim data. *PLoS Computer Biol*, in press.
47. Chiu, C.J. and L.A. Wray, Gender differences in functional limitations in adults living with type 2 diabetes: biobehavioral and psychosocial mediators. *Ann Behav Med*, 2011. 41(1): p. 71-82.
48. Lu, F.-P., W.-C. Chang, and S.-C. Wu, Geriatric conditions, rather than multimorbidity, as predictors of disability and mortality among octogenarians: A population-based cohort study. *Geriatrics & Gerontology International*, 2015.
49. Ali, S., et al., The prevalence of co-morbid depression in adults with Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*, 2006. 23(11): p. 1165-73.
50. Siddiqui, M.A., M.F. Khan, and T.E. Carline, Gender differences in living with diabetes mellitus. *Mater Sociomed*, 2013. 25(2): p. 140-2.
51. Collins, M.M., P. Corcoran, and I.J. Perry, Anxiety and depression symptoms in patients with diabetes. *Diabet Med*, 2009. 26(2): p. 153-61.
52. Carpenter, K.M., et al., Relationships between obesity and DSM-IV major depressive disorder, suicide ideation, and suicide attempts: results from a general population study. *Am J Public Health*, 2000. 90(2): p. 251-7.
53. Sullivan, M.D., et al., Depression predicts all-cause mortality: epidemiological evaluation from the ACCORD HRQL substudy. *Diabetes Care*, 2012. 35(8): p. 1708-15.
54. Buchanan, T.A., A.H. Xiang, and K.A. Page, Gestational diabetes mellitus: risks and management during and after pregnancy. *Nat Rev Endocrinol*, 2012. 8(11): p. 639-49.
55. Yang, J., et al., Fetal and neonatal outcomes of diabetic pregnancies. *Obstet Gynecol*, 2006. 108(3 Pt 1): p. 644-50.
56. Rosen, R.C., et al., Erectile dysfunction in type 2 diabetic men: relationship to exercise fitness and cardiovascular risk factors in the Look AHEAD trial. *J Sex Med*, 2009. 6(5): p. 1414-22.
57. Wing, R.R., et al., Effect of intensive lifestyle intervention on sexual dysfunction in women with type 2 diabetes: results from an ancillary Look AHEAD study. *Diabetes Care*, 2013. 36(10): p. 2937-44.
58. Mari, A., et al., Relationships between insulin secretion after intravenous and oral glucose administration in subjects with glucose tolerance ranging from normal to overt diabetes. *Diabet Med*, 2008. 25(6): p. 671-7.
59. Wing, R.R., et al., Effects of weight loss intervention on erectile function in older men with type 2 diabetes in the Look AHEAD trial. *J Sex Med*, 2010. 7(1 Pt 1): p. 156-65.
60. Rao, P.M., D.M. Kelly, and T.H. Jones, Testosterone and insulin resistance in the metabolic syndrome and T2DM in men. *Nat Rev Endocrinol*, 2013. 9(8): p. 479-93.
61. de Haeclocque, A., et al., The influence of sex on renal function decline in people with Type 2 diabetes. *Diabet Med*, 2014. 31(9): p. 1121-8.
62. Gomez-Marcos, M.A., et al., Gender differences in the progression of target organ damage in patients with increased insulin resistance: the LOD-DIABETES study. *Cardiovasc Diabetol*, 2015. 14(1): p. 132.
63. Lin, C.H., et al., A community-based study of chronic kidney disease among type 2 diabetics in Kinmen, Taiwan. *Diabetes Res Clin Pract*, 2007. 75(3): p. 306-12.
64. Peek, M.E., Gender differences in diabetes-related lower extremity amputations. *Clin Orthop Relat Res*, 2011. 469(7): p. 1951-5.
65. Morbach, S., et al., Long-term prognosis of diabetic foot patients and their limbs: amputation and death over the course of a decade. *Diabetes Care*, 2012. 35(10): p. 2021-7.
66. Peters, S.A., R.R. Huxley, and M. Woodward, Diabetes as risk factor for incident coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts including 858,507 individuals and 28,203 coronary events. *Diabetologia*, 2014. 57(8): p. 1542-51.
67. Anand, S.S., et al., Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. *Eur Heart J*, 2008. 29(7): p. 932-40.
68. Peters, S.A., R.R. Huxley, and M. Woodward, Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet*, 2014. 383(9933): p. 1973-80.